

509,190

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



24 SEP 2004



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. Oktober 2003 (02.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/081113 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **F16L 37/05**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP03/03092**

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. März 2003 (25.03.2003)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
102 13 272.0 25. März 2002 (25.03.2002) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **EVOTEC OAI AG** [DE/DE]; Schnackenburgallee
114, 22525 Hamburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MÜLLER, Torsten**

[DE/DE]; Hartriegelstrasse 39, 12439 Berlin (DE). **PFENNIG, Annette** [DE/DE]; Driesener Strasse 29, 10439
Berlin (DE). **SHIRLEY, Stephen** [GB/GB]; Victoria
Main Street, Brandon, Warks CV8 38W (GB).

(74) Anwalt: **HERTZ, Oliver**; v. Bezold & Sozien,
Akademiestr. 7, 80799 München (DE).

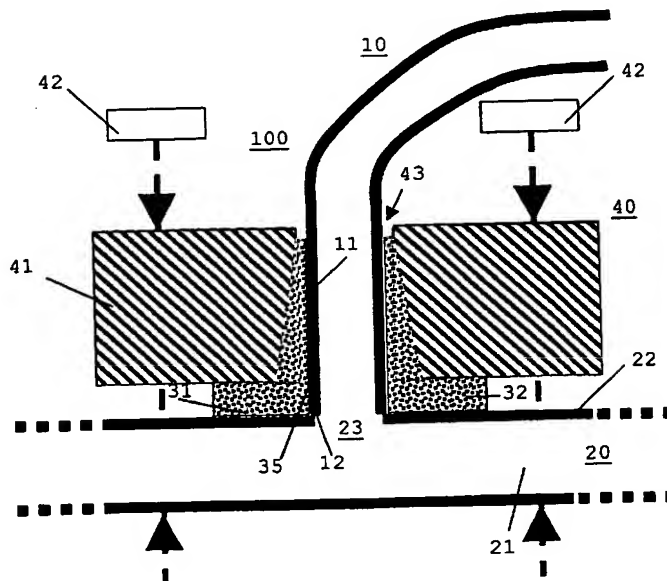
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: **DEVICE AND METHOD FOR COUPLING LINES TO FLUIDIC MICROSYSTEMS**

(54) Bezeichnung: **VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR LEITUNGSANKOPPLUNG AN FLUIDISCHE MIKROSYSTEME**



(57) Abstract: The invention relates to a coupling device (100), particularly for the liquid-tight coupling of at least one liquid line (10) to a fluidic system (20). Said coupling device comprises: at least one sealing device (30), which is provided for accommodating an end area (11) of the liquid line (10) and has a first sealing surface (31) that rests against an outer surface (22) of the fluidic system in such a manner that the end of the liquid line (10) is laterally surrounded by the first sealing surface (31) and points toward an opening (23) in the outer surface (22), and; a squeezing device (40) with which the sealing device (30) can be pressed against the fluidic system (20) whereby causing the first sealing surface (31) to be connected to the outer surface (22) in a liquid-tight manner.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 03/081113 A1



eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(57) Zusammenfassung: Es wird eine Kopplungseinrichtung (100), insbesondere zur flüssigkeitsdichten Ankopplung mindestens einer Flüssigkeitsleitung (10) an ein Fluidiksystem (20) beschrieben, die umfasst: mindestens eine Dichtungseinrichtung (30), die zur Aufnahme eines Endbereichs (11) der Flüssigkeitsleitung (10) ausgebildet ist und eine erste Dichtungsfläche (31) zur Auflage auf einer Aussenfläche (22) des Fluidiksystems derart besitzt, dass das Ende der Flüssigkeitsleitung (10) von der ersten Dichtungsfläche (31) lateral umgeben wird und zu einer Öffnung (23) in der Aussenfläche (22) weist, und eine Klemmeinrichtung (40), mit der die Dichtungseinrichtung (30) an das Fluidiksystem (20) anpressbar ist, so dass die erste Dichtungsfläche (31) mit der Aussenfläche (22) eine flüssigkeitsdichte Verbindung eingeht.

Vorrichtung und Verfahren zur Leitungsankopplung an fluidische Mikrosysteme

Die Erfindung betrifft Vorrichtungen zur Ankopplung von Flüssigkeitsleitungen an fluidische Mikrosysteme, insbesondere eine Kopplungseinrichtung zur flüssigkeitsdichten Ankopplung mindestens einer Flüssigkeitsleitung an ein Fluidiksystem, Fluidiksysteme, die mit derartigen Vorrichtungen ausgestattet sind, und Verfahren zur Leitungsankopplung an fluidische Mikrosysteme.

In der Biotechnologie, Analytik, medizinischen Forschung, Diagnostik und bei pharmazeutischen Screeningtechniken werden zur Handhabung suspendierter biologischer oder synthetischer Proben Fluidiksysteme verwendet. Von besonderem Interesse sind miniaturisierte Fluidiksysteme (mikrofluidische Systeme, fluidische Mikrosysteme) mit typischen Dimensionen von Fluidikkanälen oder Kompartimenten im Sub-Millimeter-Bereich. Fluidische Mikrosysteme sind insbesondere zur probenspezifischen Einzelzellbehandlung oder -vermessung geeignet und hierzu ggf. mit Mikroelektrodeinrichtungen ausgestattet. Typischerweise wird ein fluidisches Mikrosystem als kompaktes Bauteil (sog. Chip) hergestellt. Zur Beladung des Mikrosystems mit den jeweiligen Proben (z. B. biologische Zellen, Zellbestandteile, synthetische Partikel und/oder flüssige Medien) sind aus der Praxis die folgenden Techniken bekannt.

Erstens ist es bekannt, Proben in Pipettenspritzen aufzunehmen und über Schläuche zu applizieren, die an das Mikrosystem angeschlossen sind. Ferner ist bekannt, Mikrosysteme laufend mit einem Transport- oder Hüllstrom zu durchsetzen, in den die Proben mit Pumpen (z. B. Spritzenpumpen, Peristaltikpumpen, piezoelektrische Pumpen und dgl.) eingebracht werden. Zum Anschluss

von Schläuchen ist bekannt, feste Klebverbindungen bereitzustellen, Aufsteckadapter zu verwenden, die am Mikrosystem angebracht sind (siehe Reichle et al. "BBA", Bd. 1459, 2000, S. 218-229), oder einen Anschluss mit Schraubhülsen zu bilden.

Die feste Anbringung von Schläuchen an Mikrosystemen ist nachteilig, da bei den meisten Anwendungen eine flexible Anpassung des Mikrosystems an die Probenzufuhr und eine separate Handhabung der Schläuche und des Mikrosystems, z. B. für Reinigungszwecke, erwünscht ist. Die Steck- oder Schraubverbindungen hingegen besitzen strömungstechnische Nachteile, da am Ort eines Steck- oder Schraubadapters ein unerwünschtes Totvolumen gebildet wird, bei dem ferner im Vergleich zum angeschlossenen Schlauch eine Änderung des Strömungsquerschnitts erfolgt.

Die Bildung eines Totvolumens verursacht mehrere Probleme. Erstens wird ein quantitativer Probeneintrag oder eine quantitative Probenentnahme bei geringen Zellzahlen und/oder geringen Probenvolumina (z. B. $< 10 \mu\text{l}$, < 1000 Zellen/ μl) erschwert oder ausgeschlossen. Die Anwendungen herkömmlicher Schlauchankopplungen sind auf Mikrosysteme beschränkt, bei denen Volumen im höheren μl - bis ml -Bereich als Vorratsvolumen aufgenommen werden können und die Strömungsgeschwindigkeiten und Volumenflüsse im Bereich $> 100 \mu\text{l/h}$ und die Geschwindigkeiten im Bereich $> 500 \mu\text{m/s}$ liegen und die Wiederfindungsrate bei der untersuchten Probe nicht von maßgeblichem Interesse ist. Dies stellt jedoch eine erhebliche Einschränkung des Einsatzbereiches herkömmlicher Mikrosysteme dar. Des Weiteren ist jedes Totvolumen mit verlängerten Pumpzeiten verbunden. Ein Schlauch mit einem Innendurchmesser von rd. $250 \mu\text{m}$ besitzt auf 1 cm Schlauchlänge ein Volumen von rd. $2 \mu\text{l}$. Bei einer gewünschten Strömungsgeschwindigkeit von z. B. $10 \mu\text{l/h}$ ergibt sich eine Verweilzeit von rd. 10 Minuten. Mit einem gleichen Totvolumen ergibt sich entsprechend eine unerwünschte Verlängerung der Pumpzeit. Wenn

anwendungsbedingt mehrere Mikrosysteme verkoppelt werden, ergeben sich unakzeptable Verfahrensverzögerungen.

Besonders kritisch ist, dass an Substratübergängen und Totvolumen Luftblasen gebildet werden können oder anhaften können. Diese führen insbesondere bei einem diskontinuierlichen Betrieb ("stop-go") zu nicht reproduzierbaren Druckveränderungen und damit zu nachteiligen Bewegungsvariationen der Partikel oder Zellen im Mikrosystem.

Meistens ist das Totvolumen auch mit einer Änderung des Strömungsquerschnitts, z. B. einer Aufweitung an einem Anschlußadapter, verbunden. Bei einer Aufweitung oder entsprechend nach einer Verengung kommt es zur Verringerung der Strömungsgeschwindigkeit. Proben oder Probenbestandteile können sich absetzen (Sedimentation). Es kann bspw. zu einem unerwünschten Verlust von Zellen oder einer Verzögerung kommen, bis die Zellen weiter gespült werden. Totvolumen erzeugen daher auch eine Gefahr durch Ablagerung von Verunreinigungen, durch die eine Keimanfälligkeit auftreten kann.

Aus WO 99/63260 ist eine Kopplungseinrichtung für mikrofluidische Anwendungen bekannt. Auf einem Fluidikchip ist ein Hohlkörper fixiert, in dessen zum Fluidikchip weisenden Ende über einer Öffnung im Fluidikchip eine O-Ring-Dichtung integriert ist. Zur Ankopplung wird eine Flüssigkeitsleitung mit einer profilierten Außenwand in den Hohlkörper mit der O-Ring-Dichtung gesteckt. Das freie Ende der Flüssigkeitsleitung wird zur Öffnung geschoben, bis die profilierte Außenwand der Flüssigkeitsleitung in der O-Ring-Dichtung sitzt. In diesem Zustand wird die O-Ring-Dichtung im Hohlkörper radial komprimiert, wobei eine flüssigkeitsdichte Verbindung zwischen der Flüssigkeitsleitung und dem Fluidikchip gebildet wird.

Die Kopplungseinrichtung gemäß WO 99/63260 besitzt mehrere Nachteile. Erstens ist die Kopplungseinrichtung nur mit Flüssigkeitsleitungen mit einem profilierten Leitungsende verwendbar. Das Leitungsende muss ggf. vor der Benutzung bearbeitet werden (z. B. durch einen spanenden Abtrag oder eine Hitzebehandlung). Ein weiterer Nachteil tritt auf, wenn durch ein Einstecken des Endes der Flüssigkeitsleitung in den Fluidikchip in der jeweiligen Öffnung des Fluidikchips durch die Dicke des Wandmaterials der Flüssigkeitsleitung eine Stufe entsteht, durch die das Totvolumen mit den oben beschriebenen Nachteilen gebildet wird. Problematisch ist ferner, dass die herkömmliche Technik für relativ hohe Betriebsdrücke (zum Beispiel 70 bar) ausgelegt ist, die aber in der fluidischen Mikrosystemtechnik, bei der zum Beispiel fragile Glaschips verwendet werden, unpraktikabel sind.

Ein wesentlicher Nachteil ist es, dass gemäß WO 99/63260 zwar eine gute Dichtung zwischen der Flüssigkeitsleitung und dem radial gespannten O-Ring erzielt wird. Zwischen dem O-Ring und dem Fluidikchip hingegen besteht nur eine relativ schmale Kontaktfläche, deren Dichtungsfunktion wegen ihrer geringen Ausdehnung unzuverlässig erfüllt wird. Außerdem wird die Oberfläche des Fluidikchips ungleichmäßig belastet. An die Stabilität des Fluidikchips werden höhere Anforderungen gestellt. Wenn entsprechend dickere Wandmaterialien verwendet werden, ergeben sich Nachteile für die Anwendbarkeit optischer Messmethoden am Fluidikchip.

Die genannten Probleme betreffen nicht nur die Ankopplung von Schläuchen, sondern allgemein auch andere Verbindungen zwischen Flüssigkeitsleitungen (z. B. Kapillaren) und fluidischen Mikrosystemen.

Insbesondere bei der Anwendung von Mikrosystemen mit kleinem Eigenvolumen und/oder bei zellbiologischen oder medizinischen

Fragestellungen können die folgenden Anforderungen bestehen. Kleine Zellzahlen im Bereich von 1 bis 500 Zellen sollen mit einer Wiederfindungsrate $> 70\%$ durch das Mikrosystem gespült und in diesem nach verschiedenen Kriterien (z. B. Größe, dielektrische Eigenschaften, optische Eigenschaften, Fluoreszenzeigenschaften) bewertet und manipuliert werden. Dabei sollen typische Pumpgeschwindigkeiten im Bereich von 100 bis 500 $\mu\text{m/s}$ oder Pumpraten im Bereich von 2-20 $\mu\text{l/h}$ realisiert werden. Des Weiteren ist es bei bestimmten Anwendungen erwünscht, die Zellen, ggf. bis hin zu einzelnen Zellen, quantitativ wiederzugewinnen. Hierzu bestehen Anwendungen bspw. beim Isolieren von Klonen ausgehend von einzelnen Zellen und bei der Probenvorbereitung für Einzelzelltechniken, wie Einzelzell-PCR, Einzelzell-CE oder dgl..

Die Aufgabe der Erfindung ist es, verbesserte Vorrichtungen zur Ankopplung von Flüssigkeitsleitungen an fluidische Mikrosysteme bereitzustellen, mit denen die Nachteile herkömmlicher Ankopplungstechniken überwunden werden. Die Vorrichtungen sollen sich insbesondere durch einen erweiterten Anwendungsbereich, eine hohe Flexibilität und verbesserte strömungstechnische Eigenschaften, wie z. B. ein minimales Totvolumen und eine Vermeidung von Stufen im Strömungsquerschnitt auszeichnen. Die Aufgabe der Erfindung ist es auch, verbesserte Verfahren zur Ankopplung von Flüssigkeitsleitungen an fluidische Mikrosysteme, insbesondere unter Verwendung derartiger Vorrichtungen, bereitzustellen.

Diese Aufgaben werden mit Kopplungseinrichtungen, Fluidiksystemen und Verfahren gemäß den Patentansprüchen 1, 14 oder 18 gelöst. Vorteilhafte Ausführungsformen und Anwendungen ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Eine Grundidee der Erfindung ist es, eine Kopplungseinrichtung zur flüssigkeitsdichten Ankopplung mindestens einer Flüssig-

keitsleitung an ein Fluidiksystem, insbesondere an ein fluidisches Mikrosystem, bereitzustellen, die mindestens eine Dichtungseinrichtung, an der die Flüssigkeitsleitung endet und die mindestens eine Hülse mit einer ersten planaren Dichtungsfläche zur Auflage auf einer Außenfläche des Fluidiksystems besitzt, durch die das Ende der Flüssigkeitsleitung zu einer Öffnung in der Außenfläche weist, und mindestens eine Klemmeinrichtung umfasst, mit der die Dichtungseinrichtung an das Fluidiksystem anpressbar ist, so dass die erste Dichtungsfläche mit der Außenfläche des Fluidiksystems eine flüssigkeitsdichte Verbindung eingeht. Die Bereitstellung einer Dichtungseinrichtung mit einer radial das Ende der Flüssigkeitsleitung umgebenden Dichtungsfläche besitzt den Vorteil, dass die Flüssigkeitsleitung ohne ein Totvolumen direkt an das Fluidiksystem ankoppelbar ist. Die Flüssigkeitsleitung mündet ohne Zwischenadapter direkt in das Mikrosystem. Mit der Klemmeinrichtung wird eine lösbare Verbindung zwischen der Flüssigkeitsleitung und dem Fluidiksystem hergestellt, die vorteilhafterweise geeignet ist, auch bei erhöhten Drucken abzudichten, und damit auch bei geringen Strömungsquerschnitten hohe Strömungsgeschwindigkeiten ermöglicht, ohne dass durch das mechanische Anpressen das Fluidiksystem beeinflusst wird. Die erfindungsgemäße Kopplungseinrichtung zeichnet sich durch eine vereinfachte Handhabbarkeit aus. Die mit der Dichtungseinrichtung ausgestattete Flüssigkeitsleitung kann zur Ankopplung an ein Fluidiksystem auf dessen Außenfläche aufgesetzt werden, wobei das Ende der Flüssigkeitsleitung über einer gewählten Öffnung in der Außenfläche angeordnet ist, und durch eine einfache Betätigung der Klemmeinrichtung fixiert werden.

Erfindungsgemäß ist vorgesehen, dass die Klemmeinrichtung mindestens einen Hohlstempel aufweist, der relativ zur Außenfläche des Fluidiksystems beweglich ist, so dass durch die Bewegung hin zum Fluidiksystem auf die mindestens eine Hülse der Dichtungseinrichtung eine zur Außenfläche des Fluidiksystems ge-

richtete Kraft ausgeübt werden kann. Die mindestens eine Hülse der Dichtungseinrichtung besitzt eine Außenform, die so gebildet ist, dass unter der Wirkung des Hohlstempels die gewünschte Kraft auf die Dichtungsfläche ausgeübt wird.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst die Klemmeinrichtung mindestens einen Hohlstempel, der mindestens eine Aufnahme für mindestens einen Teil der Hülse der Dichtungseinrichtung und ggf. eine Stirnfläche aufweist, mit denen die Dichtungseinrichtung an das Fluidiksystem anpressbar ist. Die Verwendung eines Hohlstempels besitzt den besonderen Vorteil, dass der Anpressdruck zur Fixierung der Dichtungseinrichtung auf der Außenfläche des Fluidiksystems gleichmäßig verteilt und bezogen auf die Dichtungsfläche so gering gewählt werden kann, dass das Fluidiksystem nicht deformiert oder ggf. zerstört wird. Des Weiteren können vorteilhafterweise mehrere Flüssigkeitsleitungen, die zu einer oder mehreren Dichtungseinrichtungen verbunden sein können, entsprechend mit mehreren Hülsen gleichzeitig und platzsparend mit jeweils zugehörigen Hohlstempeln festgehalten werden.

Die Dichtungseinrichtung kann mit dem Ende der Flüssigkeitsleitung integral gebildet oder fest verbunden (z. B. verklebt) sein. Gemäß bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung bilden die Flüssigkeitsleitung und die Dichtungseinrichtung jedoch separate, voneinander lösbare Bauteile, die miteinander reversibel verbunden werden können. Hierzu besitzt die Hülse der Dichtungseinrichtung einen inneren Hohlkanal, der zur lösbaren Aufnahme eines Endbereichs der Flüssigkeitsleitung ausgebildet ist und eine zweite Dichtungsfläche bildet, wobei die Dichtungseinrichtung mit der Klemmeinrichtung an den Endbereich der Flüssigkeitsleitung anpressbar ist, so dass die zweite Dichtungsfläche mit der Oberfläche des Endbereichs der Flüssigkeitsleitung eine flüssigkeitsdichte Verbindung eingeht. Bei dieser Gestaltung erfüllt die Dichtungseinrichtung vorteilhafterweise

eine Doppelfunktion. Das Ende der Flüssigkeitsleitung wird lateral (oder radial) gegenüber der Außenfläche des Fluidiksystems und entsprechend der Ausrichtung der Flüssigkeitsleitung (oder axial) entlang der Oberfläche der Flüssigkeitsleitung abgedichtet. Mit der lösbaren Dichtungseinrichtung ergibt sich der zusätzliche Vorteil einer erweiterten Flexibilität der Kopplungseinrichtung. Die Hülse kann problemlos an ein Schlauchende gesteckt und mit der Klemmeinrichtung, insbesondere dem Hohlstempel an einem Fluidiksystem fixiert werden. Die Länge der Flüssigkeitsleitung kann vorab optimal an die geometrischen Bedingungen bei der konkreten Anwendung angepasst werden. Schlauchlängen können vermindert und damit Pumpzeiten verkürzt werden.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bildet der Hohlstempel der Klemmeinrichtung für die Hülse der Dichtungseinrichtung eine konische oder eine zylindrische Aufnahme, deren maximaler Innendurchmesser geringer als der Außendurchmesser der Dichtungseinrichtung ist. Eine zylindrische Aufnahme besitzt den Vorteil eines gleichmäßigen Anpressens der Dichtungseinrichtung an das Ende der Flüssigkeitsleitung. Mit der konischen Aufnahme wird vorteilhafterweise die gleichzeitige Abdichtung der ersten und zweiten Dichtungsfläche bei der Betätigung der Klemmeinrichtung bewirkt.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die mindestens eine Dichtungseinrichtung mit mehreren Hülsen ausgestattet, mit denen mehrere Flüssigkeitsleitungen an das Fluidiksystem ankoppelbar sind. Die Hülsen können in einer oder mehreren Dichtungseinheiten reihenweise oder matrixartig miteinander verbunden sein. Ein Vorteil dieser Ausführungsform besteht in der gleichzeitigen und parallelen Ankopplung einer Vielzahl von Flüssigkeitsleitungen am Fluidiksystem.

Sowohl in Bezug auf die Ausrichtung der Flüssigkeitsleitung relativ zur Öffnung in der Außenfläche des Mikrosystems als auch auf die totvolumenfreie Ankopplung ist es von Vorteil, wenn der Innendurchmesser der Flüssigkeitsleitung geringer als der Durchmesser der Öffnung in der Außenfläche des Fluidiksystems ist. Bei der Ankopplung kommt es zwar zu einer Verbreiterung des Strömungsquerschnittes im Bereich der Öffnung, aber durch die Gestaltung des Mikrosystems, z. B. durch Mikroelektroden in der Nähe der Öffnung kann verhindert werden, dass bei dieser Verbreiterung bspw. Zellverluste durch Absetzen erfolgen.

Wenn die erste Dichtungsfläche größer als die Querschnittsfläche des Endes der Flüssigkeitsleitung ist, können sich Vorteile für die Dichtheit selbst bei geringem Anpressdruck der Klemmeinrichtung ergeben.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Fluidiksystem, das mit mindestens einer erfindungsgemäßen Kopplungseinrichtung ausgestattet ist. Das Fluidiksystem besitzt einen Chipkörper, an den mit der Kopplungseinrichtung mindestens eine Flüssigkeitsleitung angeschlossen ist.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung besitzt der Chipkörper eine zumindest abschnittsweise planare Außenfläche, in der mindestens eine Öffnung gebildet ist, wobei die Flüssigkeitsleitung mit ihrem Leitungsende vorzugsweise auf der planaren Außenfläche aufsitzt. Damit kann das Totvolumen der Ankopplung vorteilhafterweise minimiert werden. Da das Leitungsende der Flüssigkeitsleitung vorzugsweise die Außenform eines Kreiszylinders besitzt, können vorteilhafterweise ohne zusätzliche Bearbeitungsschritte unprofilierte Schläuche oder Kapillaren als Flüssigkeitsleitungen verwendet werden. An die Außendurchmesser Flüssigkeitsleitungen müssen keine besonderen Genauigkeitsanforderungen gestellt werden.

Besondere Vorteile ergeben sich, wenn das erfindungsgemäße Fluidiksystem ein fluidisches Mikrosystem umfasst. Die Anforderungen fluidischer Mikrosysteme in Bezug auf einen mechanisch schonenden Umgang und die Möglichkeit von Messungen im Mikrosystem auch in der Nähe der angekoppelten Leitungen werden durch die Kombination mit der erfindungsgemäßen Kopplungseinrichtung optimal erfüllt.

Ein Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur flüssigkeitsdichten Ankopplung mindestens einer Flüssigkeitsleitung an ein Fluidiksystem, insbesondere mit einer erfindungsgemäßen Kopplungseinrichtung. Das Verfahren zeichnet sich durch eine Schrittfolge aus, bei der mindestens eine Flüssigkeitsleitung mit einer Dichtungseinrichtung und der Klemmeinrichtung am Fluidiksystem angekoppelt wird, so dass das Ende der Flüssigkeitsleitung zu einer Öffnung in der Außenfläche des Fluidiksystems ausgerichtet ist, wobei an der Klemmeinrichtung eine Anpresskraft derart ausgebildet wird, dass die Dichtungseinrichtung mit der Außenfläche des Fluidiksystems die flüssigkeitsdichte Verbindung bildet. Das erfindungsgemäße Verfahren besitzt den Vorteil einer einfachen und universalen Anwendung bei verschiedenen, in der Praxis interessierenden Arten von Flüssigkeitsleitungen. Flüssigkeiten, z. B. Partikelsuspensionen, werden totvolumenfrei, d. h. unmittelbar aus der Flüssigkeitsleitung (Hohlkörper) in das mikrofluidische System eingebracht.

Die Erfindung besitzt die folgenden weiteren Vorteile. Die erfindungsgemäße Kopplungseinrichtung ist für den Nutzer einfach verwendbar. Durch die ebene Ausführung der ersten Dichtfläche ergibt sich eine große Kontaktfläche zur Außenfläche des Fluidiksystems, wodurch eine optimale Abdichtung erzielt wird. Entsprechendes gilt für den in die Klemmeinrichtung ragenden Teil der Dichtungseinrichtung, der eine große Kontaktfläche zum Endbereich der Flüssigkeitsleitung gewährleistet. Die Kopplungseinrichtung zeichnet sich durch eine gleichmäßige Druckvertei-

lung und damit eine geringe mechanische Belastung des Fluidiksystems, insbesondere eines fluidischen Mikrosystems, aus. Auch bei erhöhten Innendrucken ist die Dichtigkeit gewährleistet. Es erfolgt selbst bei Innendrucken von bis zum Beispiel 0.1 MPa eine zuverlässige Abdichtung. Ungeachtet der hierfür erforderlichen Dichtkräfte ist die Kopplungseinrichtung reversibel und leicht (d. h. ohne Werkzeug) und benutzerfreundlich lösbar. Die gesamte Kopplungseinrichtung, Teile von dieser oder ein Verbund aus der Kopplungseinrichtung und den Leitungen können als Einwegartikel gefertigt oder durch ein geeignetes Verfahren sterilisiert werden.

Weitere Vorteile und Einzelheiten der Erfindung werden unter Bezug auf die beigefügten Zeichnungen beschrieben. Es zeigen:

- Fig. 1: eine schematische Schnittansicht einer Dichtungseinrichtung gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Kopplungseinrichtung,
- Fig. 2: eine schematische Illustration der Zusammenwirkung von Dichtungs- und Klemmeinrichtungen der erfindungsgemäßen Kopplungseinrichtung,
- Fig. 3: eine Perspektivansicht einer Ausführungsform der erfindungsgemäßen Kopplungseinrichtung, die zur Ankopplung von mehreren Flüssigkeitsleitungen ausgelegt ist,
- Fig. 4: eine Dichtungseinheit einer Kopplungseinrichtung gemäß Fig. 3,
- Fig. 5: zwei Ansichten einer Klemmeinrichtung der Kopplungseinrichtung gemäß Fig. 3,

- Fig. 6: eine abgewandelte Ausführungsform der Kopplungseinrichtung gemäß Fig. 3,
- Fig. 7: eine weitere abgewandelte Ausführungsform der Kopplungseinrichtung gemäß Fig. 3,
- Fig. 8: eine Darstellung der Teile der Kopplungseinrichtung gemäß Fig. 7, und
- Fig. 9: eine graphische Darstellung von Testergebnissen, die mit einer erfindungsgemäßen Kopplungseinrichtung erhalten wurden.

Die erfindungsgemäße Kopplungseinrichtung wird im Folgenden beispielhaft unter Bezug auf Ausführungsformen beschrieben, die zur Ankopplung von flexiblen Flüssigkeitsleitungen (Schläuchen) an ein fluidisches Mikrosystem eingerichtet sind. Die Erfindung ist nicht auf die illustrierten Gestaltungen beschränkt, sondern auch mit abgewandelten Flüssigkeitsleitungen und Fluidiksystemen realisierbar. Allgemein ist eine Flüssigkeitsleitung ein Hohlkörper, in dem eine flüssige Probe angeordnet ist und der zum Einbringen der Probe in das Fluidiksystem eingerichtet ist. Die Flüssigkeitsleitung kann insbesondere ein Schlauch, eine Kapillare, ein Teil einer Spritze, oder eine Verbindung mit einem Reservoir einer Mikrotiterplatte oder mit einer Flüssigkeitsfördereinrichtung sein.

Fig. 1 illustriert teilweise eine erste Ausführungsform der Kopplungseinrichtung 100, die zur Ankopplung einer Flüssigkeitsleitung 10 am Mikrosystem 20 mit einer Dichtungseinrichtung 30 eingerichtet ist. Fig. 1 ist eine schematische Illustration, wobei die Einzelheiten und Größenverhältnisse in der Praxis variiert sein können. Die Klemmeinrichtung 40, die Teil der erfindungsgemäßen Kopplungseinrichtung ist, wird aus Übersichtlichkeitsgründen in ihrer Funktion erst in Fig. 2 gezeigt. Die Flüssigkeitsleitung 10 ist bspw. ein Schlauch aus Kunst-

stoffmaterial, z. B. PTFE, PEEK, Polypropylen, Polyethylen, PVC, Silikon, oder eine Kapillare aus Glas, Metall oder einer Metalllegierungen. Das Material wird anwendungsabhängig gewählt und ist vorzugsweise in Bezug auf die zu behandelnden Proben inert (zellverträglich), sterilisierbar und wenig zelladhäsiv. Der Innendurchmesser der Flüssigkeitsleitung 10 beträgt bspw. rd. 250 μm . Bei zellbiologischen Anwendungen ist der Innendurchmesser vorzugsweise im Bereich 120 μm bis 200 μm oder größer. Der Außendurchmesser der Flüssigkeitsleitung 10 beträgt zum Beispiel 1.6 mm.

Das Mikrosystem 20, das in den Figuren 1 und 2 schematisch nur auszugsweise gezeigt ist, wird durch eine Kanal- oder Kompartimentstruktur in einem festen Körper (Chip) gebildet. Die Kanäle 21 des Mikrosystems besitzen Abmessungen, die typischerweise im Bereich von 5 bis 1000 μm (Breite), 5 bis 1000 μm (Höhe) und von 1 bis 100 mm (Länge) liegen. Im Mikrosystem sollen biologische oder synthetische Proben, z. B. Zellen, Zellbestandteile, Makromoleküle, Kunststoffpartikel oder dgl. analysiert, manipuliert, separiert und/oder mikroskopisch bewertet werden (siehe Müller et al. in "Biosensors & Bioelectronics, Bd. 14, 1999, S. 247-256). Für zellbiologische Anwendungen sind die Maße des Kanals 21 bspw.: 40 μm Kanalhöhe, 200 bis 800 μm Kanalbreite, 20 mm Kanallänge. Das Mikrosystem 20 ist je nach seiner Aufgabenstellung in an sich bekannter Weise mit Mess- und/oder Manipulationseinrichtungen, insbesondere mit einer Mikroelektroden-einrichtung (nicht gezeigt) zur dielektrophoretischen Manipulierung und/oder Vermessung von Partikeln ausgestattet. Das Mikrosystem besteht bspw. aus einem Halbleitermaterial (z. B. Silizium), Kunststoff oder Glas oder einem oder einem Mischverbund aus mindestens zwei dieser Materialien.

Der Chipkörper des Mikrosystems 20 besitzt eine zumindest abschnittsweise ebene Außenfläche 22. Zur Verbindung mit anderen Mikrosystemen oder Ver- oder Entsorgungseinrichtungen sind in

der ebenen Außenfläche 22 Öffnungen 23 vorgesehen, durch die auf die Struktur der Kanäle 21 oder Kompartimente zugegriffen werden kann. Die Zahl und Anordnung von Öffnungen 23 wird in Abhängigkeit von der Aufgabenstellung bei der Gestaltung des Mikrosystems gewählt. Beispielhaft wird in Fig. 1 eine einzelne Öffnung 23 gezeigt, die einen Durchmesser von z. B. 500 μm besitzt und der Einkopplung einer Suspensionsprobe von der Flüssigkeitsleitung 10 in den Kanal 21 dient. Allgemein bildet die Öffnung einen Einlass oder Auslass in der Wand des Fluidiksystems. In der Umgebung der Öffnung oder Bohrungen 23 besitzt die Außenfläche 22 eine ebene, glatte Oberfläche. Die glatte Oberfläche ist bei den meisten Chipmaterialien an sich gegeben.

Die Dichtungseinrichtung 30 umfasst eine konusförmige Hülse 32, an deren breiteren Stirnfläche (in Fig. 1 Unterseite) die erste Dichtungsfläche 31 gebildet ist. Beim dargestellten Beispiel besitzt die Hülse 32 eine untere Auskrägung 33. Durch die Auskrägung 33 wird einerseits die erste Dichtungsfläche 31 vergrößert und andererseits eine Angriffsfläche für die Klemmeinrichtung 40 (siehe Fig. 2) geschaffen. Die Auskrägung 33 ist allerdings kein zwingendes Merkmal der Erfindung. Die Dichtungsfunktion kann auch mit einer einfach konischen Hülse 32 oder bei geeigneter Innenform der Klemmeinrichtung 40 durch eine Hülse in Form eines geraden Zylinders gebildet werden. Allgemein sind die Außenform der Hülse 32 und die Innenform der Klemmeinrichtung 40 so gebildet, dass eine Kraft mindestens hin zur Außenfläche des Mikrosystems ausgeübt werden kann. Die erste Dichtungsfläche 31 besitzt eine Dimension von mindestens 10 mm^2 , vorzugsweise 20 mm^2 .

Die Dichtungseinrichtung 30 besteht aus einem elastischen Kunststoffmaterial, wie z. B. Silikonmaterial, Gummi oder einem anderen elastischen Kunststoff, das vorzugsweise sterilisierbar, nicht quellbar, und biologisch unbedenklich ist. Das Material ist vorzugsweise so weich, dass in Zusammenarbeit mit der

Klemmeinrichtung eine Abdichtung ermöglicht wird, ohne den Chipkörper zu deformieren oder zu zerstören. Es besitzt beispielsweise eine Härte im Bereich 30-50 Shore A.

Es werden vorzugsweise Materialien verwendet, die eine hohe Beständigkeit gegen Temperatur, Lösungsmittel (z. B. organische Lösungsmittel wie Ethanol) und nichtionische, anionische und kationische Tenside aufweisen und/oder die ein Sterilisieren der Vorrichtung durch Autoklavieren (z. B. 20 Minuten bei 121 °C im gespannten Wasserdampf bei 2 bar) ermöglichen.

Im Inneren besitzt die Hülse 32 einen Hohlkanal 34, der zur lösbaren Aufnahme des Endbereichs 11 der Flüssigkeitsleitung 10 ausgebildet ist. Der Hohlkanal 34 bildet eine zweite Dichtungsfläche 35, die eine Kontaktfläche der Dichtungseinrichtung 30 mit dem Endbereich 11 darstellt. Die konische zweite Dichtungsfläche 35 besitzt eine Dimension von mindestens 10 mm², vorzugsweise 20 mm². Der Innendurchmesser des Hohlkanals 34 ist vorzugsweise so gewählt, dass er maximal so groß wie der Außendurchmesser des Endbereichs 11, vorzugsweise jedoch geringfügig kleiner ist.

Zur Ausbildung der flüssigkeitsdichten Ankopplung wird die Dichtungseinrichtung 30 an den Schlauch 10 und an das Mikrosystem 20 mit der Klemmeinrichtung 40 angepresst, wie es schematisch in Figur 2 illustriert ist. Die Klemmeinrichtung 40 umfasst einen Hohlstempel 41, der mit einem schematisch gezeigten Klemmmechanismus 42 gegen das Mikrosystem 20 gepresst werden kann. Die Unterseite des Hohlstempels 41 besitzt einen Abstand von der Außenfläche 22. Bei Betätigung des Klemmmechanismus 42 (zum Beispiel Bajonettverbindung, siehe Figur 7) wird der Abstand des Hohlstempels 41 von der Außenfläche 22 vermindert. Die damit verbundene Kraftausübung erfolgt entsprechend den Pfeilen senkrecht zur Außenfläche 22. Der Hohlstempel 41 bildet eine konische Aufnahme 43, deren Innenform an die Außen-

form der Hülse 32 angepasst ist. Die Kontaktfläche zwischen den Innen- und Außenformen besitzt eine Dimension von mindestens 10 mm², vorzugsweise 33 mm². Wenn der Hohlstempel 41 gegen das Mikrosystem 20 gepresst wird, erfolgt eine Komprimierung des Dichtungsmaterials und die ersten und zweiten Dichtungsflächen 31, 35 werden flüssigkeitsdicht. Dieser Zustand ist in Fig. 2 illustriert.

Die Figuren 1 und 2 zeigen als besonderen Vorteil der erfindungsgemäßen Kopplungseinrichtung, dass das Ende 12 der Flüssigkeitsleitung 10 unmittelbar an die Öffnung 23 des Kanals 21 angrenzt. Proben werden von der Flüssigkeitsleitung 10 totvolumenfrei in den Kanal 21 übertragen. Die Flüssigkeitsleitung 10 mündet ohne die Zwischenschaltung von Adaptern oder dgl. direkt in den Kanal 21.

Die erfindungsgemäße Ankopplung mit der Kopplungseinrichtung 100 erfolgt je nach Anwendung und Aufbau der Klemmeinrichtung 40 nach einer der folgenden Prozeduren. Erstens ist es möglich, zunächst den Endbereich 11 der Flüssigkeitsleitung 10 in die Hülse 32 der Dichtungseinrichtung 30 einzusetzen und dann die Dichtungseinrichtung 30 in die Aufnahme 43 der Klemmeinrichtung 40 zu schieben. Anschließend wird die Klemmeinrichtung 40 mit der Dichtungseinrichtung über der Öffnung 23 positioniert und am Mikrosystem 20 fixiert. Alternativ ist es möglich, zunächst die Dichtungseinrichtung 30 mit der eingesetzten Flüssigkeitsleitung 10 über der Öffnung 23 zu positionieren und dann die Klemmeinrichtung 40 aufzusetzen und festzuziehen, um den flüssigkeitsdichten Verbund herzustellen. Schließlich ermöglicht es die erfindungsgemäße Kopplungseinrichtung alternativ, zunächst allein die Dichtungseinrichtung 30 über der Öffnung 23 mit der Klemmeinrichtung 40 aufzusetzen, ohne jedoch die Klemmeinrichtung 40 an das Mikrosystem 20 anzupressen. In diesem Zustand kann der Endbereich 11 der Flüssigkeitsleitung 10 in die Hülse 32 geschoben und anschließend die Klemmeinrichtung 40 festgezo-

gen werden. Diese Verfahrensweise ist insbesondere bei der Verwendung von Dichtungseinheiten von Vorteil, die unten in Bezug auf die Figuren 3 bis 6 beschrieben werden.

Eine abgewandelte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Kopplungseinrichtung 100 ist in auseinander gezogener Darstellung perspektivisch in Fig. 3 gezeigt. Bei dieser Gestaltung werden mehrere Flüssigkeitsleitungen 10 an ein fluidisches Mikrosystem 22 angekoppelt, wobei als Dichtungseinrichtungen 30 zwei voneinander getrennte Dichtungseinheiten 36 und als Klemmeinrichtung 40 ein Fluidikblock 45 vorgesehen sind. Mit den Flüssigkeitsleitungen oder Hohlkörpern 10 werden eine oder mehrere extern induzierte Flüssigkeitsströmungen unabhängig voneinander in das mikrofluidische System hinein und/oder hinausgeleitet.

Das Mikrosystem 20 umfasst den Chipkörper 24, auf den eine Halteplatte 25 aufgesetzt ist. Der Chipkörper 24 enthält die Kanal- oder Kompartimentstruktur mit einer Mikroelektrodeneinrichtung, von der elektrische Kontakte 26 an den Rand des Chipkörpers 24 geführt sind. Der Chipkörper 24 besteht bspw. aus einem Glasverbund mit einer Vielzahl von Fluidik-Öffnungen, die jeweils der Öffnung 23 in Fig. 1 entsprechen. Es sind bspw. acht Fluidik-Öffnungen mit einem Durchmesser von jeweils 500 µm vorgesehen. Die Halteplatte 25 ist auf der Oberseite des Chipkörpers 24 vorgesehen und besitzt zwei Aussparungen 27 jeweils zur Aufnahme einer Dichtungseinheit 36 und ein Beobachtungsfenster 28, durch das der gläserne Chipkörper 24 freiliegt. Es ist ein besonderer Vorteil der Erfindung, dass die Kopplungseinrichtung in z-Richtung (d. h. senkrecht zur oberen Außenfläche des Chipkörpers 24) eine derart niedrige Bauhöhe besitzt, dass das Innere des Mikrosystems 20 durch ein optisches Mikroskop abgebildet werden kann. Die Justierung der optischen Komponenten des Mikroskops wird durch Teile der Kopplungseinrichtung nicht behindert.

Jede Dichtungseinheit 36, die vergrößert in Fig. 4 illustriert ist, umfasst vier konusförmige Hülsen 32, die jeweils analog zur Dichtungseinrichtung 30 gemäß Fig. 1 aufgebaut und über die durchgehenden Auskragungen 33 als Reihe miteinander verbunden sind. Die durchgehenden Auskragungen 33 bilden eine Dichtungsmatte. Die Abstände der aus der Dichtungsmatte herausragenden Dichtungshülse 32 in der Dichtungseinheit 36 entsprechen gerade den Abständen der Fluidik-Öffnungen im Chipkörper 26. Die Dichtungsmatte besitzt den besonderen Vorteil, dass die von der Klemmeinrichtung erzeugten Anpresskräfte gleichmäßig auf die Außenfläche des Chipkörpers 24 übertragen werden.

Der Fluidikblock 45, der in weiteren Einzelheiten von zwei Seiten in Fig. 5 gezeigt ist, erfüllt die Funktion der Klemmeinrichtung 40. Er besteht aus einer Trägerplatte 46, an deren zum Mikrosystem 20 weisenden Seite zwei Hohlstempelreihen 47 vorgesehen sind, die gleichzeitig Schlauchführungen und Aufnahmen für die Dichtungseinheiten 36 bilden. Der Fluidikblock 45 besteht vorzugsweise aus Metall, Metalllegierungen, Kunststoffen, wie z. B. Teflon, PEEK, KEL-F, oder Keramik.

Zur Ankopplung der Flüssigkeitsleitungen 10 an das Mikrosystem 20 werden die Dichtungseinheiten 36 in die Hohlstempelreihen 47 eingesetzt. Dies kann unter geringer Druckausübung manuell erfolgen. Anschließend wird der Fluidikblock 45 auf das Mikrosystem 20 aufgesetzt. Die Unterseiten der Dichtungseinheiten 36 werden von den Aussparungen 27 in der Halteplatte 25 aufgenommen. Mit einem mechanischen Aufbau (zum Beispiel: Bajonettverbindung, siehe Figur 7) werden der Fluidikblock 45 und das Mikrosystem 20 miteinander verbunden. Anschließend werden die Flüssigkeitsleitungen 10 in die Hohlkanäle der Dichtungseinrichtungen eingeführt und der Fluidikblock 45 an das Mikrosystem angepresst. Vorteilhafterweise wird der flüssigkeitsdichte Verbund gleichzeitig für alle Flüssigkeitsleitungen hergestellt. Für den Fall, dass eine oder mehrere Fluidik-Öffnungen

nicht an eine Leitung angekoppelt werden sollen, werden in die entsprechenden Dichtungseinrichtungen massive Füllkörper, z. B. in Stabform, eingesetzt.

Eine abgewandelte Bauform der Kopplungseinrichtung gemäß Fig. 3 ist in Fig. 6 illustriert. Zusätzlich zum Mikrosystem 20 mit dem Chipkörper 24 und der Halteplatte 25 ist ein Chipträger (sog. Pillar) 48 dargestellt, der mit dem Fluidikblock 45 zusammenwirkt. Das Bezugszeichen 29 verweist auf einen Leiterplattenadapter, der mit den elektrischen Kontakten 26 des Chipkörpers zur elektrischen Ansteuerung des Mikrosystems zusammenwirkt.

Der Aufbau gemäß Fig. 6 wird wie folgt zusammengesetzt. Der Chipkörper 24 wird mit der Halteplatte 25 verbunden (z. B. verklebt). Die Halteplatte 25 dient der Erhöhung der Festigkeit des Chipkörpers und der Kühlung (Wärmesenke). Die Halteplatte 25 wird an den Chipträger 48 geschraubt. Sie besitzt zwei parallele Langlöcher entsprechend den oben genannten Aussparungen 27, zwischen denen sich das Beobachtungsfenster 28 befindet. Auf der Oberseite des Chipträgers 48 und der Unterseite des Fluidikblocks 45 befinden sich Führungsstifte 49 zur Justierung des Fluidikblocks 45 auf dem Chipträger 48. Die zwischen Chipträger 48 und Chipkörper 24 angeordneten Dichtungseinheiten 36 erfüllen zwei Aufgaben, nämlich die Aufnahme der Flüssigkeitsleitungen 10 und die Abdichtung der Endabschnitte der Flüssigkeitsleitungen.

Das Mikrosystem 20 ist dazu eingerichtet, Moleküle oder Partikel in Flüssigkeiten zu analysieren, separieren und/oder zu isolieren. Es sollen beispielsweise Mikroobjekte, wie Zellen und artifizielle Partikel in der Größenordnung von üblicherweise 2 µm bis 100 µm analysiert, manipuliert, poriert, separiert und/oder mikroskopisch bewertet werden. Das Mikrosystem 20 bildet bspw. einen Sortierer. Hierzu enthält der Chipkörper min-

destens einen Kanal mit einer Sortiereinrichtung, wie sie in fluidischen Mikrosystemen an sich bekannt ist. Sie basieren bspw. auf der dielektrischen Trennung von Partikeln mit verschiedenen, im Mikrosystem gemessenen Eigenschaften. Eine Suspension mit einem Partikelgemisch wird über eine Flüssigkeitsleitung in den Kanal eingeführt. Zur Einkopplung wird die Probe von einem Hüllstrom beschleunigt eingeführt, der bspw. eine Strömungsgeschwindigkeit bis zu 2000 pl/s besitzt. Nach der Sortierung werden zwei Teilströme aus dem Mikrosystem abgeführt, die jeweils zur beschleunigten Auskopplung wiederum mit einem Hüllstrom beschleunigt werden.

In den Fign. 7 und 8 ist unter Bezug auf ein weiteres Ausführungsbeispiel der Erfindung eine Bajonettverbindung 42 gezeigt, durch die der Fluidikblock 45 und die Halteplatte 25 miteinander verbunden werden. Vorteilhafterweise bildet die Bajonettverbindung 42 gleichzeitig eine Kopplung und den in Fig. 2 schematisch gezeigten Klemmmechanismus, mit dem der Abstand zwischen den genannten Komponenten vermindert und dadurch die Anpresskraft ausgeübt werden kann.

Die Bajonettverbindung 42 umfasst einen Bajonetting 42.1 mit zwei Verankerungsrampen 42.2 und einem Schlitz 42.3. Der Schlitz 42.3 ermöglicht vorteilhafterweise ein Aufsetzen des Bajonettinges 42.1, wenn die Schläuche 10 von einem externen Zusatzgerät (nicht dargestellt, zum Beispiel Probenreservoir, Pumpe) bereits in die Dichtungseinheiten 36 eingesteckt sind. In diesem Fall werden die Schläuche 10 durch den Schlitz 42.3 in den Bajonetting 42.1 eingefädelt. Die Verankerungsrampen 42.2 wirken mit zwei Ankerstiften 25.1 zusammen, die von der Halteplatte 25 abstehen.

Die Anpressung des Fluidblocks 45 gegen den Fluidikchip 24 mit der Halteplatte 25 wird beim Verriegeln der Bajonettverbindung 42 erzielt. Hierzu ist vorzugsweise zwischen dem Bajonetting

42.1 und der Halteplatte 25 ein Federring (nicht dargestellt) vorgesehen. Alternativ kann die Bewegung des Bajonettringes 42.1 hin zur Halteplatte 25 durch die Gestaltung der Verankerungsrampen 42.2 eingestellt werden.

Der Fluidikblock 45 ist bei dieser Ausführungsform mit Führungsstiften 45.1 ausgestattet, die einer Führung und Ausrichtung des Bajonettringes 42.1 dienen. Die Führungsstifte 45.1 umfassen Vorsprünge, die an den Ecken der Oberfläche des Fluidikblocks 45 angeordnet sind. Des Weiteren ist die Halteplatte 45 mit seitlichen Ausnehmungen 45.2 ausgestattet, durch die Ankerstifte 25.1 der Halteplatte 25 hindurchtragen können.

Zur Zusammensetzung der Kopplungseinrichtung gemäß Fig. 7 werden zunächst die Dichtungseinheiten 36 in die Aussparungen 27 der Halteplatte 25 auf dem Chipkörper 24 aufgelegt oder die Dichtungseinheiten 36 in die Hohlstempelreihen 47 des Fluidikblocks 45 eingesetzt und dann der Fluidikblock 45 auf die Halteplatte 25 aufgesetzt. Es werden handelsübliche Schläuche in die adressierten Öffnungen des Fluidikblocks eingesteckt. Vorteilhafterweise ist es nicht erforderlich, dass speziell konfektionierte Schläuche mit bestimmten Durchmessern oder Außenformen verwendet werden. Es sind beispielsweise Schläuche aus PTFE (OD 1/16'') vorgesehen. Schließlich erfolgt das Aufsetzen des Bajonettrings 42.1 und dessen Arretierung (zum Beispiel durch eine halbe Drehung). Durch die Arretierungsbewegung wird der Fluidikblock 45 auf den Chipkörper 24 gepresst und damit die gewünschte Abdichtung der eingesteckten Schläuche erreicht.

Das in den Fign. 7 und 8 gezeigte Ausführungsbeispiel der Erfindung besitzt die folgenden weiteren Vorteile. Die Bajonetterverbindung 42 ist einfach handhabbar. Es erfolgt eine reversible Befestigung des Fluidikblocks auf dem Chip, so dass insbesondere ein Austausch der Schläuche und der konusförmigen Dich-

tungsmatten ermöglicht wird. Die Schläuche und der Chip benötigen keine spezielle Bearbeitung (Rillen etc.), um abgedichtet zu werden, und sie können in den aufgesetzten Fluidikblock eingesteckt werden und müssen nicht vor der Montage eingesetzt werden. Die Bruchgefahr kann für den Chip beim Aufsetzen des Fluidikblocks auf ein Minimum reduziert werden. Schließlich erfolgt eine Justage des Fluidikblocks durch auf den Chip montierte Führungen. Eine Verkipfung des Fluidikblocks durch Verdrehen des Bajonettverschlusses wird durch die Führungsstifte 45.1 ausgeschlossen.

In Fig. 9 ist das Ergebnis eines Tests der erfindungsgemäßen Kopplungseinrichtung illustriert. Im Experiment wurde die Geschwindigkeit im Kanal des Mikrosystems in Abhängigkeit vom Druck in einem Hüllstrombehälter, mit dem die Geschwindigkeit des Hüllstroms eingestellt wird, gemessen. Mit zunehmendem Druck ergibt sich eine nur geringfügige Schwankung der Strömungsgeschwindigkeit im Kanal. Der Strom im Kanal wird in vernachlässigbarer Weise durch die Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit der Hüllströme beeinflusst. Dies belegt die hohe Dichtigkeit der erfindungsgemäßen Kopplungseinrichtung. Im Gegensatz hierzu wurde beim Test einer herkömmlichen Kopplungseinrichtung mit Schraubadaptern eine starke Abhängigkeit der Strömungsgeschwindigkeit im Kanal von der Durchflussrate des Hüllstroms beobachtet.

Die in der vorstehenden Beschreibung, den Zeichnungen und den Ansprüchen offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausgestaltungen von Bedeutung sein.

PATENTANSPRÜCHE

1. Kopplungseinrichtung (100) zur flüssigkeitsdichten Ankopplung mindestens einer Flüssigkeitsleitung (10) an ein Fluidiksystem (20), die umfasst:

- mindestens eine Dichtungseinrichtung (30) mit mindestens einer Hülse (32), die zur Aufnahme eines Endbereichs (11) der mindestens einen Flüssigkeitsleitung (10) ausgebildet ist und eine erste Dichtungsfläche (31) zur Auflage auf einer Außenfläche (22) des Fluidiksystems besitzt, wobei das Ende der Flüssigkeitsleitung (10) von der ersten Dichtungsfläche (31) lateral umgeben wird und zu einer Öffnung (23) in der Außenfläche (22) weist, und
- eine Klemmeinrichtung (40) mit mindestens einem Hohlstempel (41, 47), der eine Aufnahme (43) für mindestens einen Teil der Hülse (32) bildet und mit dem die Hülse (32) an das Fluidiksystem (20) anpressbar ist, so dass die erste Dichtungsfläche (31) mit der Außenfläche (22) eine flüssigkeitsdichte Verbindung eingeht, **dadurch gekennzeichnet, dass**
- der mindestens eine Hohlstempel (41, 47) relativ zur Außenfläche (22) beweglich angeordnet ist, und
- die Hülse (32) eine Außenform besitzt, die mit der Innenform des Hohlstempels (41, 47) der Klemmeinrichtung (40) so zusammenwirkt, dass mit dem Hohlstempel (41, 47) auf die Hülse (32) eine zur Außenfläche (22) des Fluidiksystems gerichtete Kraft ausgeübt werden kann.

2. Kopplungseinrichtung gemäß Anspruch 1, bei der der mindestens eine Hohlstempel (41, 47) für die jeweilige Hülse (32) der Dichtungseinrichtung (30) eine konische oder eine zylindrische Aufnahme (43) bildet.

3. Kopplungseinrichtung gemäß Anspruch 2, bei der die mindestens eine Hülse (32) der Dichtungseinrichtung (30) eine konische Außenform besitzt.
4. Kopplungseinrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die mindestens eine Hülse (32) der Dichtungseinrichtung (30) eine Auskragung (33) aufweist, die die erste Dichtungsfläche (31) und eine Angriffsfläche für die Klemmeinrichtung (40) bildet.
5. Kopplungseinrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die mindestens eine Hülse (32) einen inneren Hohlkanal (34) aufweist, der zur lösbaren Aufnahme des Endbereichs (11) der Flüssigkeitsleitung (10) ausgebildet ist, wobei der innere Hohlkanal (34) eine zweite Dichtungsfläche (35) bildet und die Dichtungseinrichtung (30) mit dem Hohlstempel (41, 47) an den Endbereich (11) der Flüssigkeitsleitung (10) derart anpressbar ist, dass die zweite Dichtungsfläche (33) mit der Oberfläche des Endbereichs (11) eine flüssigkeitsdichte Verbindung eingeht.
6. Kopplungseinrichtung gemäß Anspruch 5, bei der innere Hohlkanal (34) eine zylindrische Innenform besitzt.
7. Kopplungseinrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die erste Dichtungsfläche (31) größer als die Querschnittsfläche des Endes der Flüssigkeitsleitung (10) ist.
8. Kopplungseinrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der an der Dichtungseinrichtung (30) mehrere Hülsen (32) vorgesehen sind, die mindestens eine Dichtungseinheit (36) bilden und mit denen mehrere Flüssigkeitsleitungen (10) gleichzeitig an das Fluidiksystem (20) ankoppelbar sind.

9. Kopplungseinrichtung gemäß Anspruch 8, bei der die Hülsen (32) der Dichtungseinrichtung (30) in der mindestens einen Dichtungseinheit (36) reihenweise oder matrixartig miteinander verbunden sind.
10. Kopplungseinrichtung gemäß Anspruch 9, bei der die mindestens eine Dichtungseinheit (36) eine Dichtungsmatte (33) bildet, aus der die Hülsen (32) herausragen.
11. Kopplungseinrichtung gemäß Anspruch 8 oder 9, bei der die Klemmeinrichtung (40) einen Fluidikblock (45) umfasst, in dem Hohlstempel (47) entsprechend der Anordnung der Hülsen (32) der Dichtungseinheit (36) gebildet sind.
12. Kopplungseinrichtung gemäß einem der Ansprüche 8 bis 11, bei der eine Halteplatte (25) vorgesehen ist, mit der das Fluidiksystem (20) fest verbunden ist und die zur Positionierung der mindestens einen Dichtungseinheit (36) auf dem Fluidiksystem (20) eingerichtet ist.
13. Kopplungseinrichtung gemäß Anspruch 12, bei der der Fluidikblock (45) mit einer Bajonettverbindung (42) an die Halteplatte (25) anpressbar ist.
14. Fluidiksystem (20) mit einem Chipkörper (24), an den mit einer Kopplungseinrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche mindestens eine Flüssigkeitsleitung (10) angeschlossen ist.
15. Fluidiksystem gemäß Anspruch 14, bei dem der Chipkörper (24) eine zumindest abschnittsweise planare Außenfläche (22) aufweist, in der mindestens eine Öffnung (23) gebildet ist, an die die mindestens eine Flüssigkeitsleitung (10) mit einem Leitungsende (11) angrenzt.

16. Fluidiksystem gemäß Anspruch 15, bei dem das Leitungsende (11) der mindestens einen Flüssigkeitsleitung (10) eine zylindrische Außenform besitzt.

17. Fluidiksystem gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16, das ein fluidisches Mikrosystem umfasst.

18. Verfahren zur flüssigkeitsdichten Ankopplung mindestens einer Flüssigkeitsleitung (10) an ein Fluidiksystem (20) mit einer Kopplungseinrichtung (100) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 13, mit den Schritten:

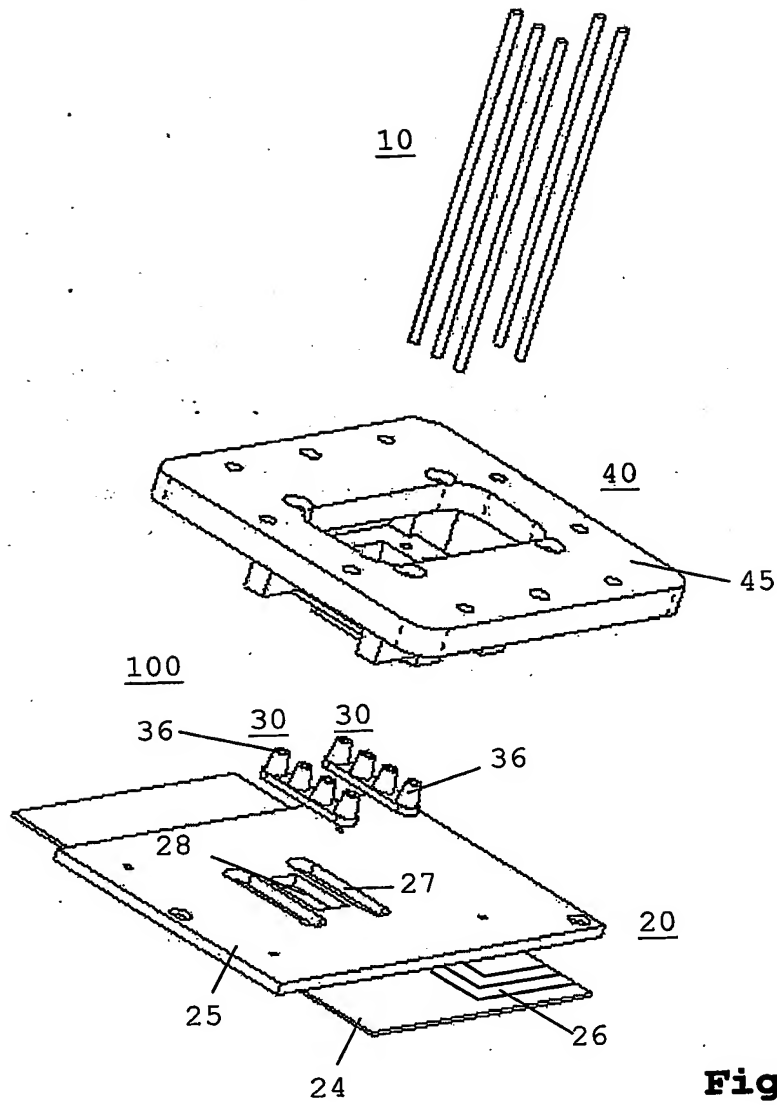
- Bildung eines Verbundes aus der mindestens einen Flüssigkeitsleitung (10) mit jeweils einer Hülse (32) einer Dichtungseinrichtung (30), der Klemmeinrichtung (40) und dem Fluidiksystem (20), und
- Betätigung der Klemmeinrichtung (40) zur Ausbildung einer Anpresskraft derart, dass die Dichtungseinrichtung (30) mit der Außenfläche des Fluidiksystems (20) die flüssigkeitsdichte Verbindung bildet.

19. Verfahren gemäß Anspruch 18, bei dem zur Bildung des Verbundes der Endbereich (11) der Flüssigkeitsleitung (10) in eine Hülse (32) der Dichtungseinrichtung (30) gesteckt wird, die vorher mit der Klemmeinrichtung (40) am Fluidiksystem (20) positioniert wurde, so dass das Ende der Flüssigkeitsleitung (10) auf eine Öffnung in der Außenfläche des Fluidiksystems (20) weist.

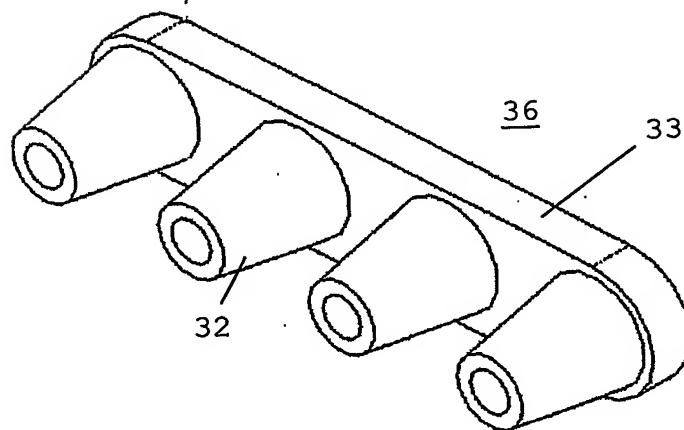
20. Verfahren gemäß Anspruch 18, bei dem zur Bildung des Verbundes der Endbereich (11) der Flüssigkeitsleitung (10) in eine Hülse (32) der Dichtungseinrichtung (30) gesteckt wird, die anschließend mit der Klemmeinrichtung (40) verbunden und am Fluidiksystem (20) positioniert wird, so dass das Ende der Flüssigkeitsleitung (10) auf eine Öffnung in der Außenfläche des Fluidiksystems (20) weist.

21. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 18 bis 20, bei dem die Anpresskraft durch Schließen einer Bajonettverbindung (42) zwischen der Klemmeinrichtung (40) und dem Fluidiksystem (20) ausgeübt wird.

2/5

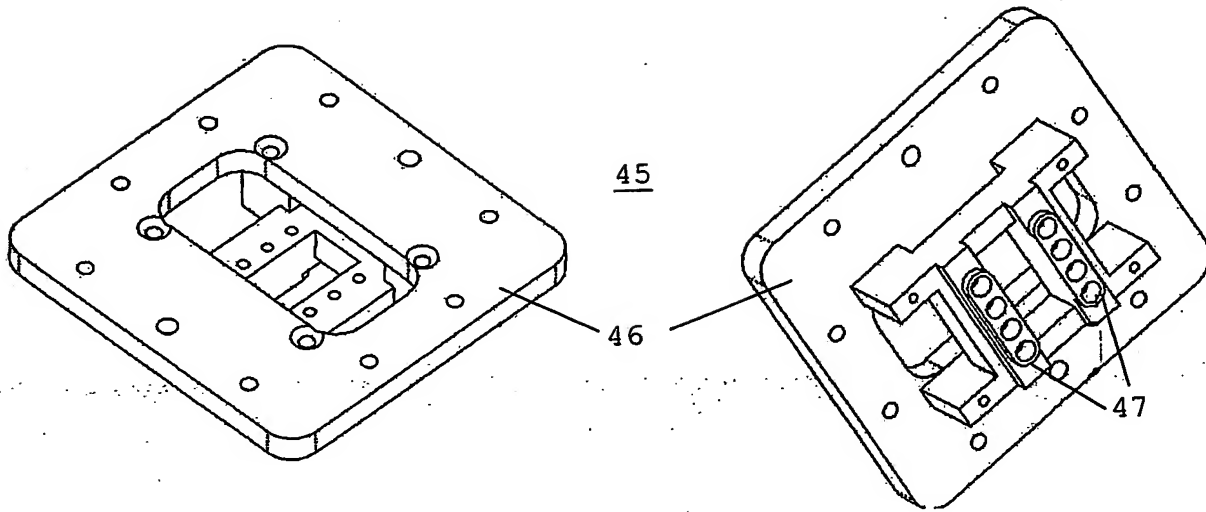


Figur 3

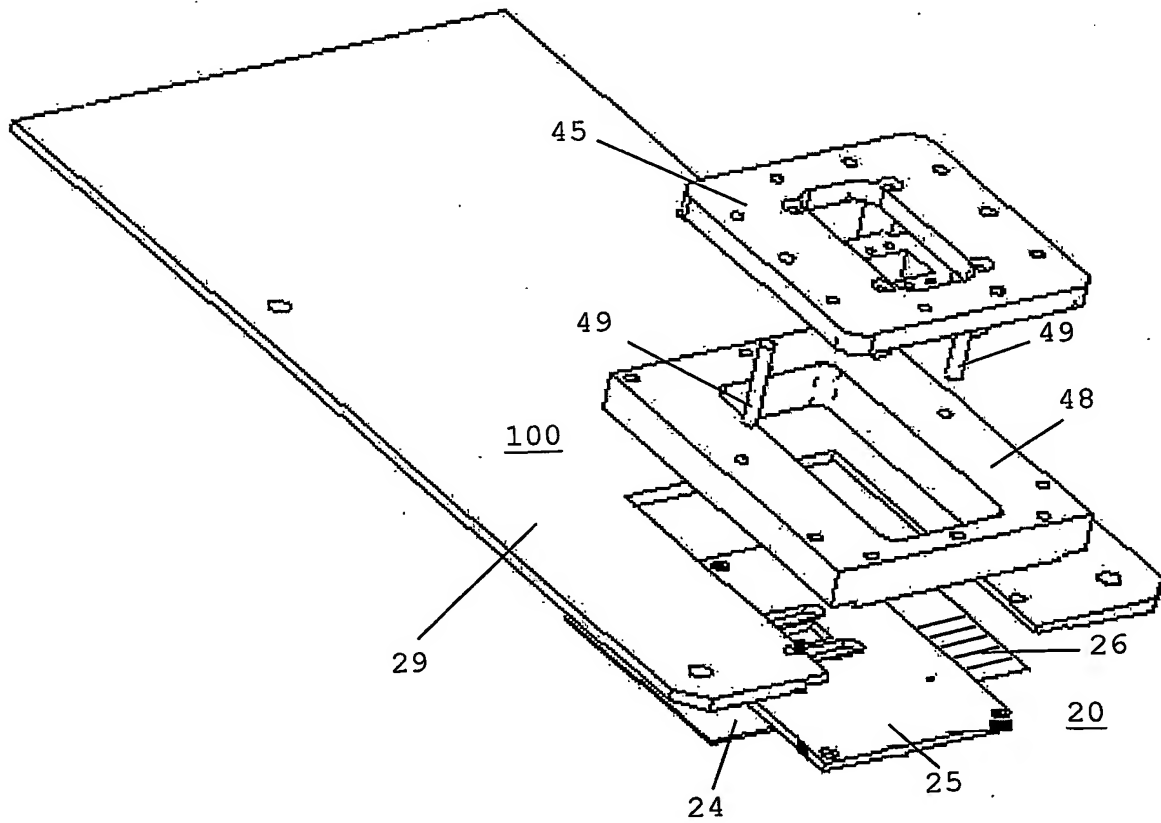


Figur 4

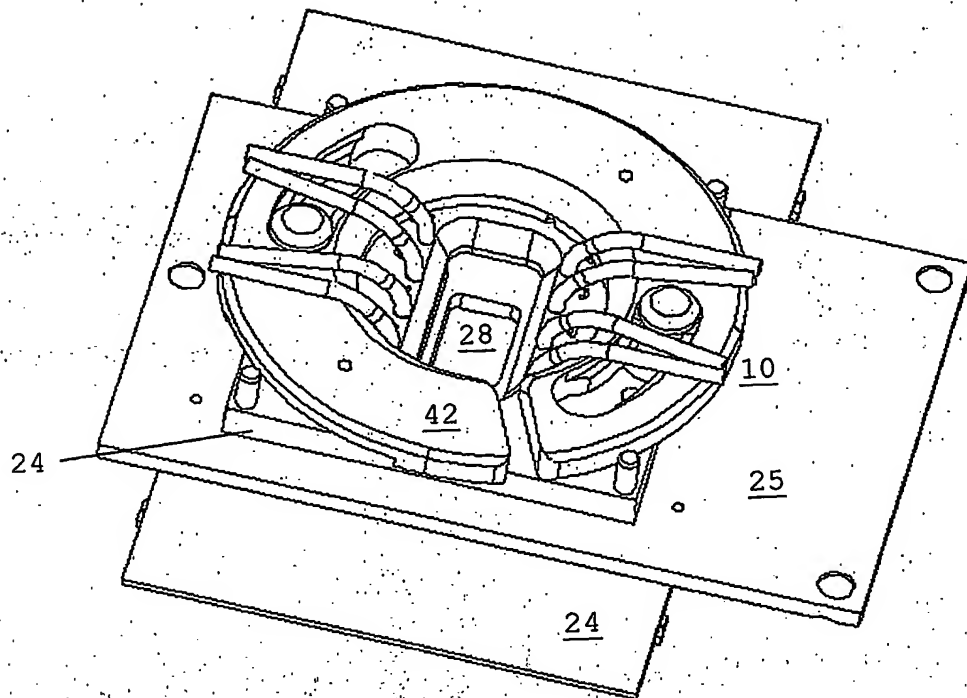
3/5



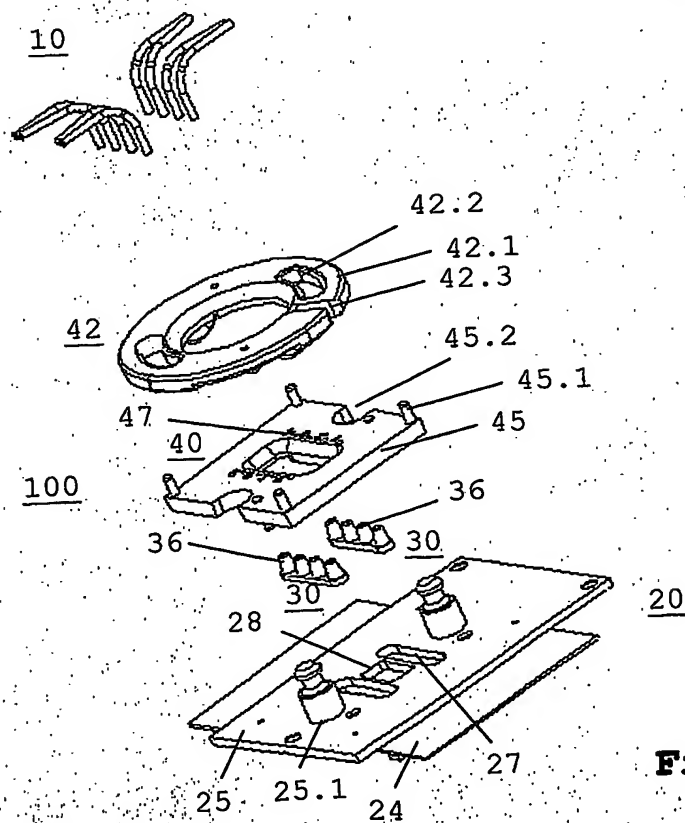
Figur 5



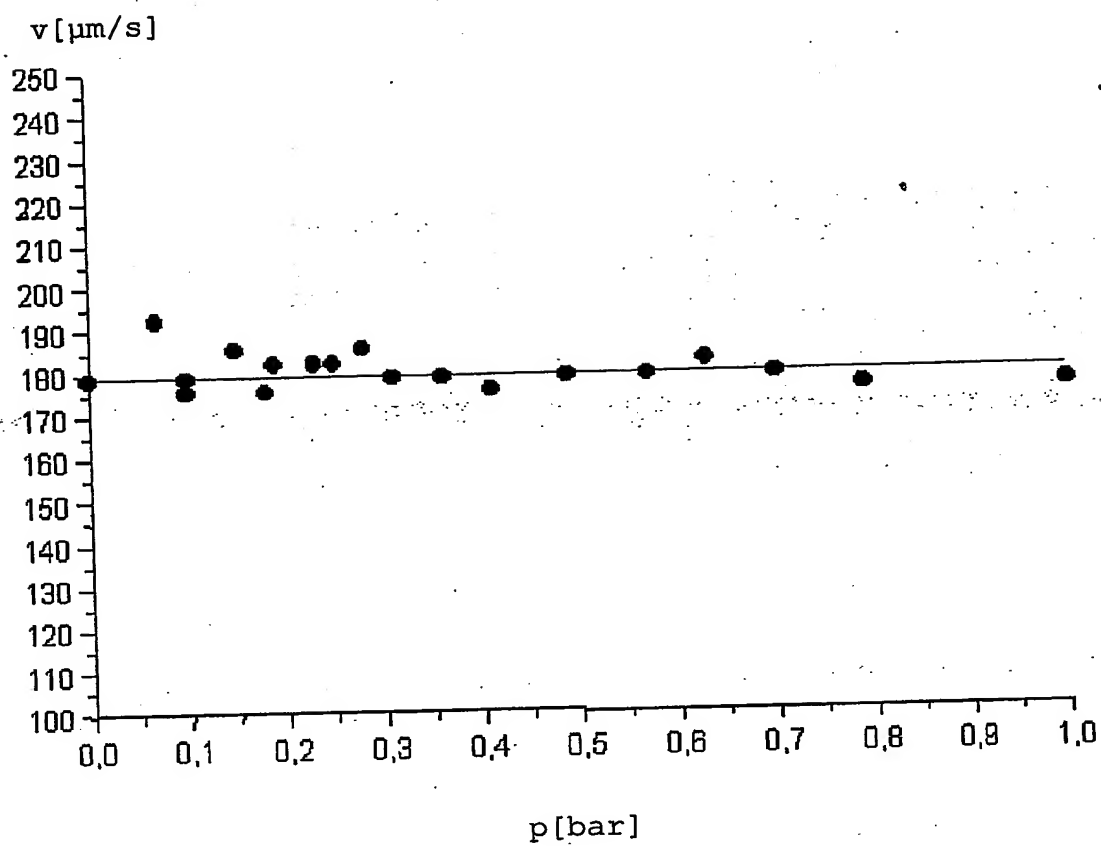
Figur 6



Figur 7



Figur 8

**Figur 9**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/0092

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 F16L37/05

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 F16L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 273 478 B1 (BENETT WILLIAM J ET AL) 14 August 2001 (2001-08-14) abstract figures 3,4 claims 1,3	1,2
A		3-8
X	US 6 209 928 B1 (BENETT WILLIAM J ET AL) 3 April 2001 (2001-04-03) abstract figures 2,15,16 column 5, line 9 - line 28 claim 1	1,2
A		8-12,14, 17-20
X	& WO 99 63260 A (UNIV CALIFORNIA) 9 December 1999 (1999-12-09) cited in the application	

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 May 2003

Date of mailing of the international search report

22/05/2003

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schaeffler, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/0092

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 056 331 A (FOLTA JAMES A ET AL) 2 May 2000 (2000-05-02) abstract figure 3	1
A	US 3 973 792 A (GONNER WINFRIED KARL) 10 August 1976 (1976-08-10) abstract figure 2	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/0092

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6273478	B1	14-08-2001	NONE
US 6209928	B1	03-04-2001	AU WO
		4219199 A 9963260 A1	20-12-1999 09-12-1999
US 6056331	A	02-05-2000	NONE
US 3973792	A	10-08-1976	NONE

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 F16L37/05

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 F16L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 6 273 478 B1 (BENETT WILLIAM J ET AL) 14. August 2001 (2001-08-14) Zusammenfassung Abbildungen 3,4 Ansprüche 1,3	1,2
A		3-8
X	US 6 209 928 B1 (BENETT WILLIAM J ET AL) 3. April 2001 (2001-04-03) Zusammenfassung Abbildungen 2,15,16 Spalte 5, Zeile 9 - Zeile 28 Anspruch 1	1,2
A		8-12,14, 17-20
X	& WO 99 63260 A (UNIV CALIFORNIA) 9. Dezember 1999 (1999-12-09) in der Anmeldung erwähnt	
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Mai 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22/05/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schaeffler, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 6 056 331 A (FOLTA JAMES A ET AL) 2. Mai 2000 (2000-05-02) Zusammenfassung Abbildung 3	1
A	US 3 973 792 A (GONNER WINFRIED KARL) 10. August 1976 (1976-08-10) Zusammenfassung Abbildung 2	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/03092

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6273478	B1	14-08-2001	KEINE
US 6209928	B1	03-04-2001	AU 4219199 A 20-12-1999 WO 9963260 A1 09-12-1999
US 6056331	A	02-05-2000	KEINE
US 3973792	A	10-08-1976	KEINE